

= US 5,177,080A

FF

(19)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 491 226 A1**

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: **91120745.4**

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>: **C07D 213/55, A61K 31/44**

(22) Anmeldetag: **03.12.91**

(30) Priorität: **14.12.90 DE 4040026**

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
**24.06.92 Patentblatt 92/26**

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE**

(71) Anmelder: **BAYER AG**

**W-5090 Leverkusen 1 Bayerwerk(DE)**

(72) Erfinder: **Angerbauer, Rolf, Dr.**  
**Moospfad 20**

**W-5600 Wuppertal(DE)**

Erfinder: **Fey, Peter, Dr.**

**Am Elckhof 23**

**W-5600 Wuppertal(DE)**

Erfinder: **Hübsch, Walter, Dr.**

**Am Eckbusch 43/50**

**W-5600 Wuppertal(DE)**

Erfinder: **Phillips, Thomas, Dr.**

**Silesiusstrasse 74**

**W-5000 Köln 80(DE)**

Erfinder: **Bischoff, Hilmar, Dr.**

**Am Rohm 78**

**W-5600 Wuppertal(DE)**

Erfinder: **Petzinna, Dieter, Dr.**

**Peter-Berten-Strasse 10**

**W-4000 Düsseldorf 12(DE)**

Erfinder: **Schmidt, Delf, Dr.**

**Am Eckbusch 55b**

**W-5600 Wuppertal(DE)**

Erfinder: **Thomas, Günter, Dr.**

**Henselweg 5**

**W-5600 Wuppertal(DE)**

(54) **Substituierte Pyridyl-dihydroxy-heptensäure und deren Salze.**

(57) Die substituierte Pyridyl-dihydroxy-heptensäure und deren Salze, gegebenenfalls in einer isomeren Form, können hergestellt werden, indem man im Fall racemischer Produkte die entsprechenden racemischen Ester hydrolysiert, oder indem man im Fall der stereoisomeren einheitlichen Produkte die racemischen Ester mit enantiomeren Aminen umsetzt, die diastereomeren Amide trennt und diese Amide dann hydrolysiert. Die Produkte haben sehr gute pharmakologische Eigenschaften. Sie können als HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren zur Behandlung von Hyperlipoproteinämie und Arteriosklerose eingesetzt werden.

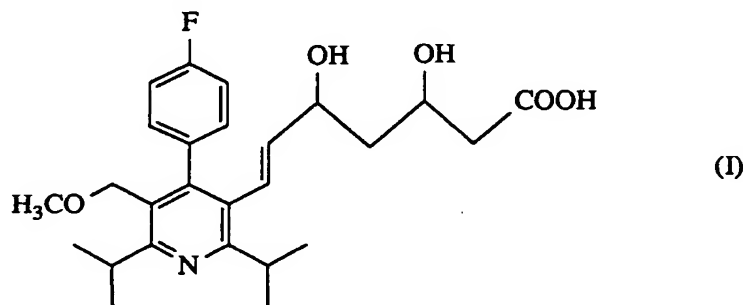
EP 0 491 226 A1

Die Erfindung betrifft eine substituierte Pyridyl-dihydroxy-heptensäure, deren Salze, Verfahren zur Herstellung und die Verwendung in Arzneimitteln.

Es ist bekannt, daß aus Pilzkulturen isolierte Lacton-Derivate Inhibitoren der 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl Coenzym A Reduktase (HMG-CoA-Reduktase) sind [Mevinolin, EP 22 478; US-4 231 938].

Außerdem ist bekannt, daß Pyridin-substituierte Dihydroxyheptensäuren Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase sind [EP 325 130; EP 307 342; EP 306 929].

Es wurde nun gefunden, daß die substituierte Pyridyl-dihydroxy-heptensäure der Formel

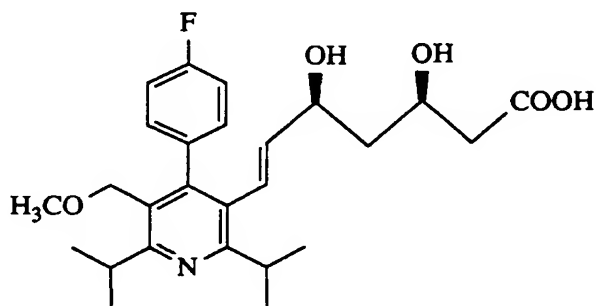


und deren Salze, gegebenenfalls in einer isomeren Form, eine überlegene inhibitorische Wirkung auf die HMG-CoA-Reduktase aufweisen und somit eine überraschend gute Senkung des Cholesteringehalts im Blut bewirken.

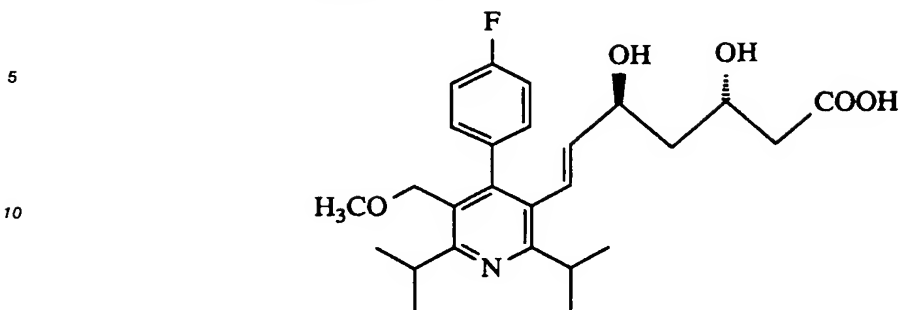
Die erfindungsgemäße substituierte Pyridyl-dihydroxy-heptensäure kann in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen genannt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen substituierten Pyridyl-dihydroxy-heptensäure können Metall- oder Ammoniumsalze sein. Bevorzugt zu nennen seien Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Methylamin, Ethylamin, Propylamin, Isopropylamin, Di- bzw. Triethylamin, Diisopropylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Arginin, Lysin oder Ethylendiamin. Besonders bevorzugt sind Natrium- und Kaliumsalze.

Die erfindungsgemäße substituierte Pyridyl-dihydroxy-heptensäure sowie deren Salze haben zwei asymmetrische Kohlenstoffatome, nämlich die beiden Kohlenstoffatome, an denen die Hydroxygruppen gebunden sind, und können daher in verschiedenen stereochemischen Formen existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die einzelnen Isomeren als auch deren Mischungen. So können die erfindungsgemäßen Stoffe je nach der relativen Stellung der Hydroxygruppen in der Erythro-Konfiguration oder in der Threo-Konfiguration vorliegen:



Erythro-Form



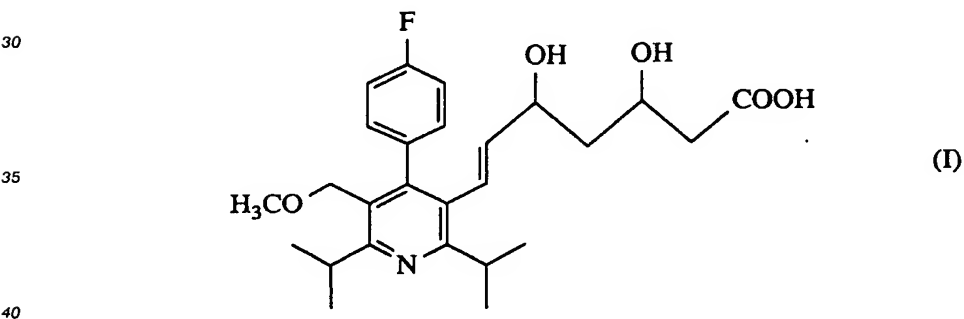
Threo-Form

Die Erythro-Konfiguration ist bevorzugt.  
 Sowohl von den Stoffen in Threo- als auch in Erythro-Konfiguration existieren wiederum jeweils zwei  
 20 Enantiomere, nämlich 3R,5S-Isomeres bzw. 3S,5R-Isomeres (Erythro-Form) sowie 3R,5R-Isomeres und  
 3S,5S-Isomeres (Threo-Form). Bevorzugt sind hiervon die 3R,5S/3S,5R-Racemate sowie die 3R,5S-Enantio-  
 mere.

Darüber hinaus können die erfindungsgemäßen Stoffe aufgrund der Doppelbindung in E-Konfiguration  
 oder der Z-Konfiguration vorliegen. Bevorzugt sind diejenigen Verbindungen, die E-konfiguriert sind.

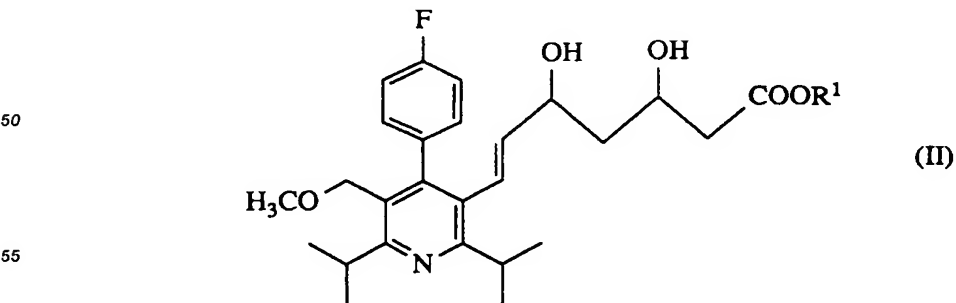
25 Besonders bevorzugt sind die (+)-Enantiomere der substituierten Pyridyl-dihydroxy-heptensäure in der  
 Erythro-(E)-Konfiguration sowie deren Salze.

Die substituierte Pyridyl-dihydroxy-heptensäure der Formel (I)

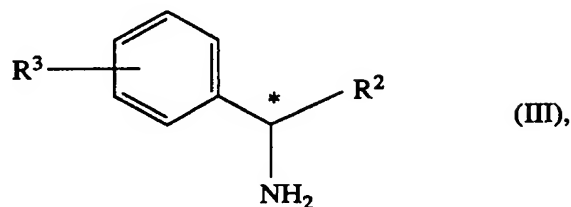


sowie deren Salze, gegebenenfalls in einer isomeren Form,  
 werden hergestellt, indem man

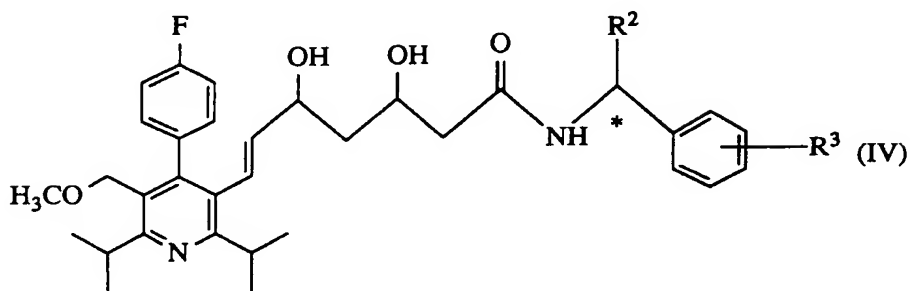
[A] im Fall der racemischen Produkte die entsprechenden racemischen Ester der Formel (II)



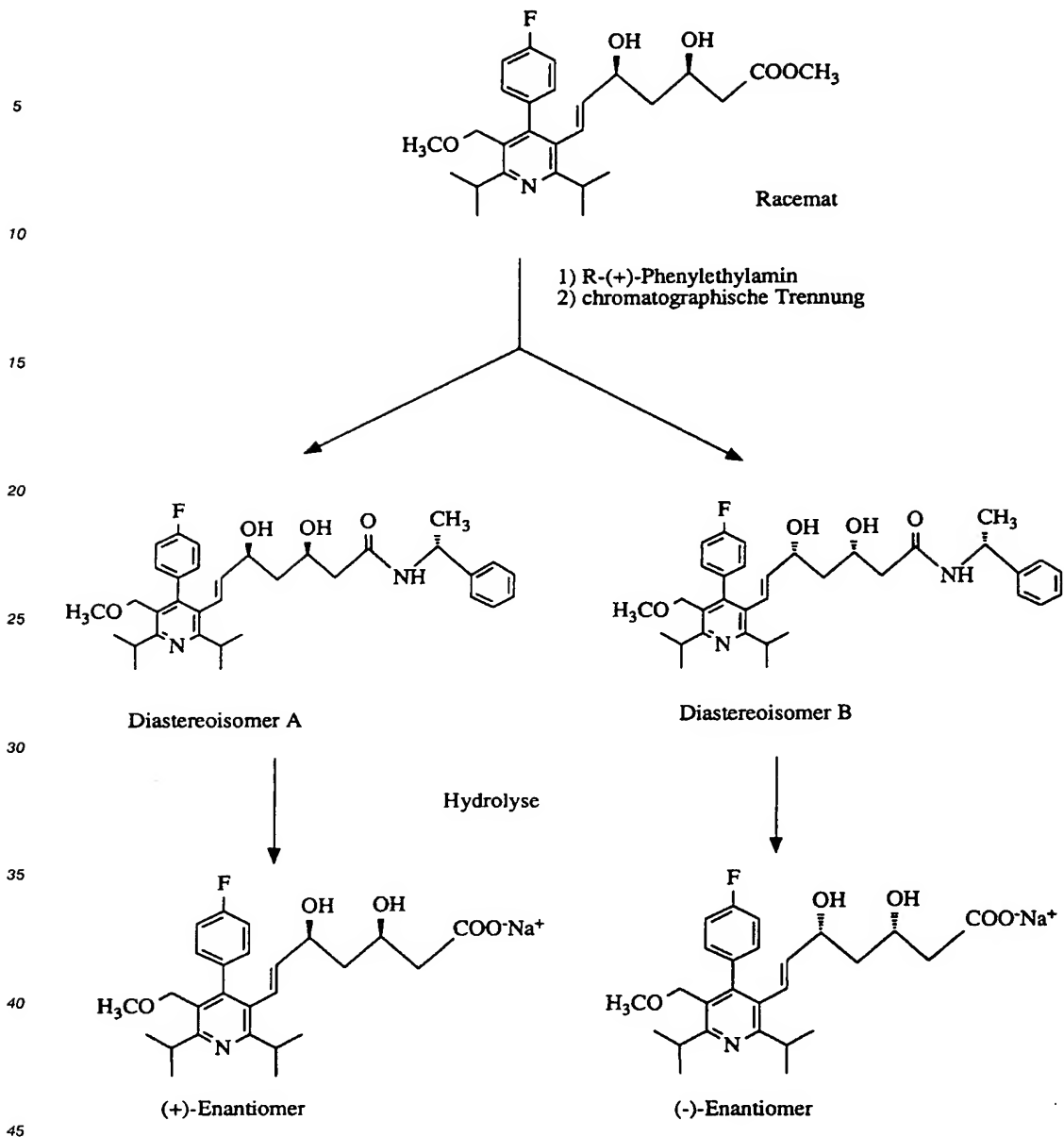
in welcher  
 $R^1$  - für  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl oder Benzyl steht,  
 hydrolysiert, oder  
 [B] im Fall der stereoisomer einheitlichen Produkte  
 zunächst die racemischen Ester der Formel (II)  
 mit dem (+)- oder (-)-Enantiomeren Amin der Formel (III)



in welcher  
 $R^2$ - für gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl steht  
 und  
 $R^3$  - für Wasserstoff, Halogen,  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy steht, in die entsprechenden diastereome-  
 ren Amide der Formel (IV)



überführt,  
 das Gemisch der diastereomeren Amide durch Chromatographie oder Kristallisation in die einzelnen  
 Diastereomeren trennt,  
 und anschließend die reinen diastereomeren Amide zu den enantiomerenreinen Produkten hydrolysiert.  
 Das Verfahren soll im folgenden Schema beispielhaft erläutert werden:



Die Hydrolyse der Ester (II) erfolgt im allgemeinen, indem man die Ester in inerten Lösemitteln mit Basen behandelt, wobei im allgemeinen zunächst die Salze entstehen, die anschließend in einem zweiten Schritt durch Behandeln mit Säure in die freie Säure (I) überführt werden.

Als Lösemittel eignen sich für die Hydrolyse der Ester Wasser oder die für eine Verseifung von Estern üblichen organischen Lösemittel. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol oder Butanol, oder Ether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid. Besonders bevorzugt werden Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol verwendet. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen.

Als Basen eignen sich für die Hydrolyse der Ester die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide oder Erdalkalihydroxide wie beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Bariumhydroxid, oder Alkalicarbonat wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Natriumhydrogencarbonat, oder Alkalialkoholate wie Natriummethanolat, Natriummethanolat, Kaliummethanolat, Kaliumethanolat oder

Kalium-tert.-butanolat. Besonders bevorzugt werden Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid eingesetzt.

Die Hydrolyse der Ester wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von  $-10^{\circ}\text{C}$  bis  $+100^{\circ}\text{C}$ , bevorzugt von  $+20^{\circ}\text{C}$  bis  $+80^{\circ}\text{C}$  durchgeführt.

Im allgemeinen wird die Hydrolyse der Ester bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, bei Unterdruck oder bei Überdruck zu arbeiten (z.B. von 0,5 bis 5 bar).

Bei der Durchführung der Hydrolyse wird die Base im allgemeinen in einer Menge von 1 bis 3 Mol, bevorzugt von 1 bis 5 Mol, bezogen auf 1 Mol des Esters eingesetzt. Besonders bevorzugt verwendet man molare Mengen an Reaktanden.

Bei der Durchführung der Hydrolyse entstehen im ersten Schritt die Salze der erfindungsgemäßen Säure, die isoliert werden können. Die erfindungsgemäße Säure erhält man durch Behandeln der Salze mit üblichen anorganischen Säuren. Hierzu gehören bevorzugt Mineralsäuren wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure. Es hat sich bei der Herstellung der Carbonsäure hierbei als vorteilhaft erwiesen, die basische Reaktionsmischung der Hydrolyse in einem zweiten Schritt ohne Isolierung der Salze anzusäuern. Die Säure kann dann in üblicher Weise isoliert werden.

Die Umsetzung der Ester (II) mit den enantiomerenreinen Aminen (III) zu den diastereomeren Amiden (IV) erfolgt im allgemeinen in inerten Lösemitteln.

Als Lösemittel eignen sich hierfür die für Amidierungen üblichen organischen Lösemittel. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran, oder chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid oder Chloroform, oder Dimethylformamid. Besonders bevorzugt wird jedoch das entsprechende Amin (III) im Überschuß, gegebenenfalls mit Tetrahydrofuran oder Dioxan als Lösemittel eingesetzt.

Die Umsetzung wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von  $0^{\circ}\text{C}$  bis  $100^{\circ}\text{C}$ , bevorzugt von  $+20^{\circ}\text{C}$  bis  $+80^{\circ}\text{C}$  durchgeführt.

Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen bei Normaldruck, es ist jedoch auch möglich, bei Unterdruck oder Überdruck zu arbeiten.

Es hat sich bei der Umsetzung als vorteilhaft erwiesen, entweder das Amin direkt als Lösemittel in sehr großem Überschuß einzusetzen, oder aber bei Verwendung eines weiteren Lösemittels in einem bis zu 10-fachen Überschuß zu verwenden.

Die Hydrolyse der diastereomeren Amide (IV) erfolgt nach üblichen Methoden, beispielsweise durch Behandeln der Amide mit Basen oder Säuren in inerten Lösemitteln.

Als inerte Lösemittel eignen sich hierfür Wasser und/oder organische Lösemittel. Als organische Lösemittel seien bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder Ether wie Diethylether, Dioxan oder Tetrahydrofuran zu nennen. Besonders bevorzugt sind Wasser sowie Wasser/Alkohol-Gemische.

Als Säuren eignen sich zur Hydrolyse der Amide die üblichen anorganischen oder organischen Säuren. Bevorzugt werden hier Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure sowie Methansulfonsäure oder Toluolsulfonsäure verwendet.

Als Basen eignen sich zur Hydrolyse der Amide die üblichen anorganischen Basen wie Natrium- oder Kaliumhydroxid oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder -ethanolat oder Natrium- oder Kaliumcarbonat.

Bevorzugt wird die Hydrolyse der Amide im Fall der Phenethylamide in ethanolischer Salzsäure und im Fall der Phenylglycinolamide mit Natronlauge, gegebenenfalls im Beisein von Alkohol durchgeführt.

Die Hydrolyse der diastereomeren Amide (IV) erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von  $0^{\circ}\text{C}$  bis  $150^{\circ}\text{C}$ , bevorzugt von  $+20^{\circ}\text{C}$  bis  $+100^{\circ}\text{C}$ .

Die Hydrolyse der Amide erfolgt im allgemeinen bei Normaldruck, kann aber auch bei Über- oder Unterdruck durchgeführt werden.

Darüberhinaus ist es auch möglich, die enantiomeren reinen Salze der Formel (I) herzustellen, indem man die entsprechenden Racemate nach üblichen Methoden der Chromatographie trennt.

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten Amine (III) sind bekannt oder können nach an sich bekannten Methoden hergestellt werden. Bevorzugt werden erfindungsgemäß Amine der Formel (III) eingesetzt, in denen  $\text{R}^3$  für Wasserstoff und  $\text{R}^2$  für Methyl oder Hydroxymethyl steht.

Die diastereomeren Amine (IV) sind neu. Sie sind wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der enantiomerenreinen substituierten Pyridyl-dihydroxy-heptensäure und deren Salze.

Die erfindungsgemäße, substituierte Pyridyl-dihydroxy-heptensäure, deren Salze sowie isomeren Formen besitzen wertvolle, im Vergleich zum Stand der Technik überlegene, pharmakologische Eigenschaften, insbesondere sind sie hochwirksame Inhibitoren der 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl Coenzym A (HMG-CoA) Reduktase und infolge dessen Inhibitoren der Cholesterolsynthese. Sie können deshalb zur Behandlung von Hyperlipoproteinämie oder Arteriosklerose eingesetzt werden. Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe bewir-

ken außerdem eine Senkung des Cholesteringehaltes im Blut.

Die pharmakologische Wirkung der erfindungsgemäßen Stoffe wurde in folgenden Tests bestimmt:

A) Die Enzymaktivitätsbestimmung wurde modifiziert nach G.C. Ness et al., Archives of Biochemistry and Biophysics 197, 493-499 (1979) durchgeführt. Männliche Ricoratten (Körpergewicht 300 bis 400 g) wurden 11 Tage mit Altrominpulverfutter, dem 40 g Cholestyramin/kg Futter zugesetzt war, behandelt. Nach Dekapitation wurde den Tieren die Leber entnommen und auf Eis gegeben. Die Lebern wurden zerkleinert und im Potter-Elvehjem-Homogenisator 3 mal in 3 Volumen 0,1 m Saccharose, 0,05 m KCl, 0,04 m  $K_2H_4P_2O_6$  Phosphat (Mischung aus  $K_2HPO_4$  und  $KH_2PO_4$  mit pH 7,2), 0,03 m Ethylendiamintetraessigsäure, 0,002 m Dithiothreit (SPE)-Puffer (Saccharose-Phosphat-Ethylendiamintetraessigsäure-Puffer) pH 7,2, homogenisiert. Anschließend wurde 15 Minuten zentrifugiert und das Sediment verworfen. Der Überstand wurde 75 Minuten bei 100 000 g sedimentiert. Das Pellet wird in 1/4 Volumen SPE-Puffer aufgenommen, nochmals homogenisiert und anschließend erneut 60 Minuten zentrifugiert. Das Pellet wird mit der 5-fachen Menge ihres Volumens SPE-Puffer aufgenommen, homogenisiert und bei -78°C eingefroren und gelagert (Enzymlösung). Zur Testung wurden die Testverbindungen (bzw. Mevinolin als Referenzsubstanz) in Dimethylformamid unter Zugabe von 5 Vol.-% 1 n NaOH gelöst und mit 10 µl in verschiedenen Konzentrationen in den Enzymtest eingesetzt. Der Test wurde nach 20 Minuten Vorinkubation der Verbindungen mit dem Enzym bei 37°C gestartet. Der Testansatz betrug 0,380 ml und enthielt 4 µMol Glucose-6-Phosphat, 1,1 mg Rinderserumalbumin, 2,1 µMol Dithiothreit, 0,35 µMol NADP ( $\beta$ -Nicotinamid-adenin-dinucleotid-phosphat), 1 Einheit Glucose-6-Phosphatdehydrogenase, 35 µMol  $K_2H_4P_2O_6$ -Phosphat pH 7,2, 20 µl Enzympräparation und 56 nMol 3-Hydroxy-3-methylglutaryl Coenzym A (Glutaryl-3- $^{14}C$ ) 100 000 dpm.

Man inkubierte 60 Minuten bei 37°C und stoppte die Reaktion durch Zusatz von 300 µl 0,25 m HCl ab. Nach einer Nachinkubation von 60 Minuten bei 37°C wurde der Ansatz zentrifugiert und 600 µl des Überstandes auf eine 0,7 x 4 cm mit 5-Chlorid Anionenaustauscher mit einer Korngröße von 100 bis 200 mesh gefüllte Säule aufgetragen. Es wurde mit 2 ml dest. Wasser nachgewaschen und Durchlauf plus Waschwasser mit 3 ml einer Scintillationsflüssigkeit versetzt und im Scintillationszähler gezählt.  $IC_{50}$ -Werte wurden durch Auftrag der prozentualen Hemmung gegen die Konzentration der Verbindung im Test durch Intrapolation bestimmt. Zur Bestimmung der relativen inhibitorischen Potenz wurde der  $IC_{50}$ -Wert der Referenzsubstanz Mevinolin als 100 gesetzt und mit dem simultan bestimmten  $IC_{50}$ -Wert der Testverbindung verglichen.

B) Die Serum-Cholesterin-senkende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen auf die Blutcholesterinwerte von Hunden wurde in mehrwöchigen Fütterungsexperimenten gefunden. Dazu wurde die zu untersuchende Substanz über einen mehrwöchigen Zeitraum einmal täglich in einer Kapsel gesunden Beagle Hunden zusammen mit dem Futter p.o. gegeben. Dem Futter war außerdem während der gesamten Versuchsperiode, d.h. vor, während und nach der Applikationsperiode der zu untersuchenden Substanz Colestyramin (4 g/100 g Futter 9 als Gallensäuresequestrant) beigemischt.

Zweimal wöchentlich wurde den Hunden venöses Blut abgenommen und das Serumcholesterin mit einem handelsüblichen Testkit enzymatisch bestimmt. Die Serumcholesterinwerte während der Applikationsperiode wurden mit den Serumcholesterinwerten vor der Applikationsperiode (Kontrollen) verglichen.

Zur vorliegenden Erfindung gehören auch pharmazeutische Zubereitungen, die neben inerten, nicht-toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfs- und Trägerstoffen eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel (I) enthalten, oder die aus einem oder mehreren Wirkstoffen der Formel (I) bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Die Wirkstoffe der Formel (I) sollen in diesen Zubereitungen in einer Konzentration von 0,1 bis 99,5 Gew.-%, bevorzugt von 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein.

Neben den Wirkstoffen der Formel (I) können die pharmazeutischen Zubereitungen auch andere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können in üblicher Weise nach bekannten Methoden hergestellt werden, beispielsweise mit dem oder den Hilfs- oder Trägerstoffen.

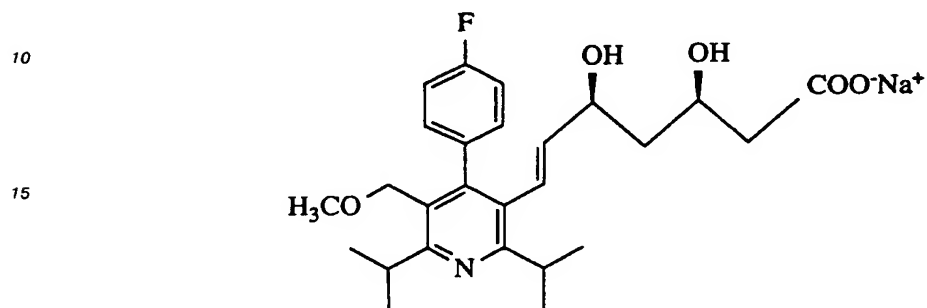
Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, den oder die Wirkstoffe der Formel (I) in Gesamtmengen von etwa 0,1 µg/kg bis etwa 100 µg/kg, bevorzugt in Gesamtmengen von etwa 1 µg/kg bis 50 µg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung des gewünschten Ergebnisses zu verabreichen.

Es kann aber gegebenenfalls vorteilhaft sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des behandelten Objekts, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art und Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und Applikation, sowie dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

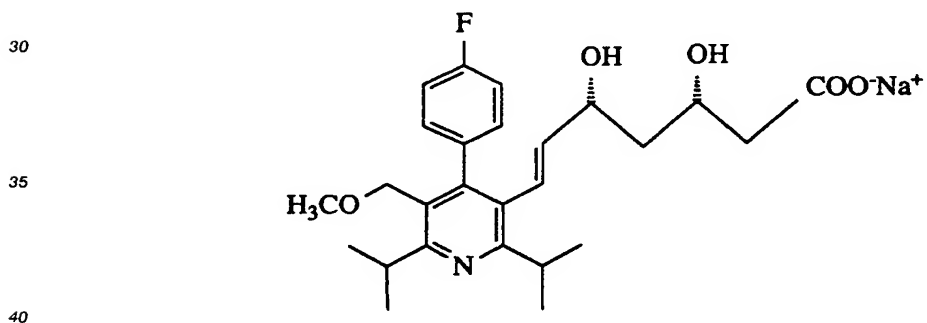
5 3R,5S-(+)-Natrium-erythro-(E)-7-[4-(4-fluorphenyl)-2,6-diisopropyl-5-methoxymethyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat



und

Beispiel 2

25 3S,5R-(-)-Natrium-erythro-(E)-7-[4-(4-fluorphenyl)-2,6-diisopropyl-5-methoxymethyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat



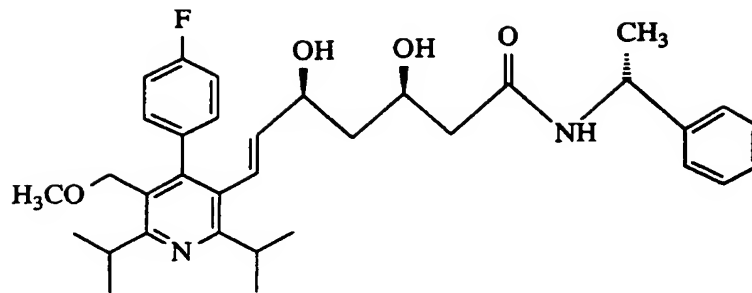
Verfahrensvariante A - Racemat-Trennung mit R-(+)-Phenylethylamin

45 a) Herstellung und Trennung der diastereomeren Phenethylamide

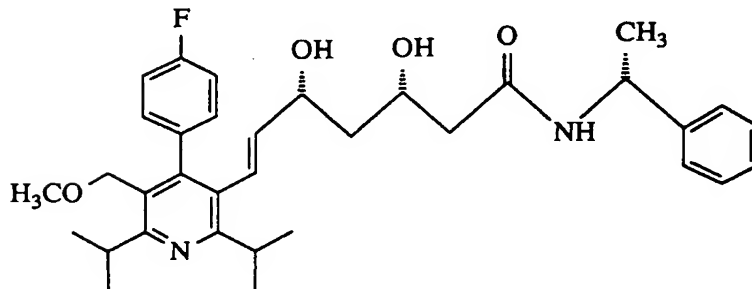
50

55





Diastereomer A1



Diastereomer B1

4,7 g (10 mmol) Methyl-erythro-(E)-4-(4-fluorphenyl)-2,6-diisopropyl-5-methoxymethylpyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat werden in 20 ml R-(+)-Phenethylamin gelöst und 72 h auf 40 °C erhitzt. Die Reaktionslösung wird auf 150 ml Wasser gegossen und die Lösung mit 1 N Salzsäure auf pH 4 gestellt. Dann wird mehrmals mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Nach einer Vorreinigung über Kieselgel 63-200  $\mu$  (Laufmittel Essigester/Petrolether 4/6  $\rightarrow$  6/4) wird über eine 15  $\mu$ -Fertigsäule getrennt (Laufmittel Essigester/Petrolether 1/1).

Ausbeute: 2,1 g Diastereomer A1 (37,4 % d.Th.),  
1,5 g Diastereomer B1 (26,6 % d.Th.).

b) Herstellung der enantiomerenreinen Natriumsalze (Bsp. 1/2)

2,1 g (3,7 mmol) des Diastereomeren A1 werden in 70 ml 15 %igem Ethanol gelöst und nach Zugabe von 13 ml 1 n Salzsäure 48 h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die überstehende Lösung abfiltriert und der Rückstand mehrmals mit Ethanol verrührt. Die vereinigten Ethanol-Lösungen werden eingeeengt und der Rückstand wird in 50 ml Wasser und 50 ml Dichlormethan aufgenommen. Mit 1 n Salzsäure wird der pH der Lösung auf 3,5 gestellt und die Lösung dann mehrmals mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Lösungen werden über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Der Rückstand wird in 50 ml Tetrahydrofuran/Wasser 1/1 aufgenommen und mit 1 n Natronlauge wird der pH der Lösung auf 7,5 gestellt. Das Tetrahydrofuran wird am Rotationsverdampfer verdampft und die zurückbleibende wäßrige Lösung wird lyophilisiert. Das rohe Lyophilisat wird über RP 18 gereinigt (Laufmittel: Acetonitril/Wasser 30/70). Nach Gefriertrocknung der Produktfraktionen erhält man 850 mg (48 % d.Th.) des (+)-enantiomeren Natriumsalzes (Bsp.1).

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1,0 (m, 1H); 1,23 (d, 6H); 1,28 (d, 6H); 1,3 (m, 1H); 1,75 (dd, 1H); 1,98 (dd, 1H); 3,07 (s, 3H); 3,2-3,4 (m, 3H); 3,52 (m, 1H); 4,02 (m, 2H); 5,28 (dd, 1H); 6,17 (d, 1H); 7,1-7,3 (m, 4H).

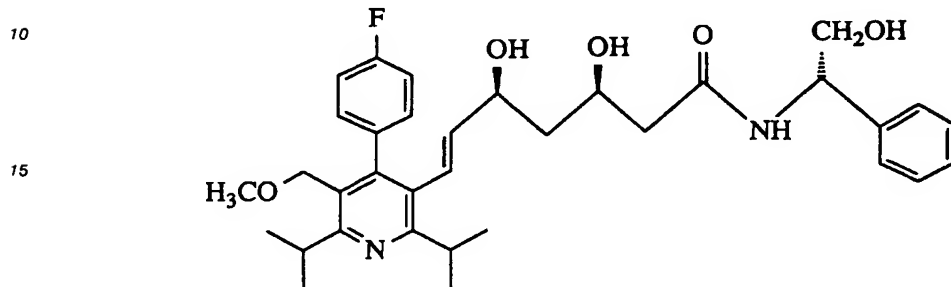
Spezifische Drehung (EtOH):  $[\alpha]_D^{20} = 24,1^\circ$  (c = 1,0).

## EP 0 491 226 A1

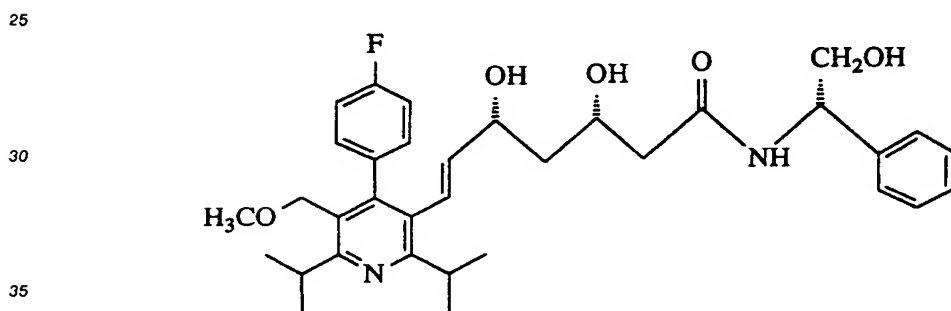
Aus 1,5 g (2,6 mmol) des Diastereomeren B1 werden wie oben beschrieben, 800 mg (61,5 % d.Th.) des (-)-enantiomeren Natriumsalzes (Bsp.2) erhalten. Spezifische Drehung (EtOH):  $[\alpha]_D^{20} = -23,2^\circ$  ( $c = 1,0$ ).

### 5 Verfahrensvariante B - Racemattrennung mit S-(+)-Phenylglycinol

#### a) Herstellung der diastereomeren Phenylglycinolamide



Diastereomer A2



Diastereomer B2

40

45

50

418 g (0,88 Mol) Methyl-erythro-(E)-7-[4-(4-fluorphenyl)-2,6-diisopropyl-5-methoxymethyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat und 360 g (2,6 Mol) S-(+)-Phenylglycinol werden in 1 l absol. Tetrahydrofuran gelöst und 96 h auf 50 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird 1 l Wasser zugegeben, die Lösung mit 5 n Salzsäure auf pH 4 eingestellt und 3 mal mit je 400 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 400 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingedunstet. Der Rückstand (500 g Rohprodukt) wird in zwei Portionen über eine Säule (jeweils ca. 1,8 kg Kieselgel) vorgetrennt (Laufmittel Essigester/Petrolether 8/2). Man erhält so 350 g vorgereinigtes Rohprodukt, welches fast ausschließlich aus den beiden diastereoisomeren Amiden besteht. Das vorgereinigte Rohprodukt wird in 7 Portionen à 50 g über eine Kieselgelsäule (Büchi-Säule, Länge 63 cm, Ø 7 cm, Kieselgel 20 µ, Probenaufgabe über 100 ml Probenschleife) getrennt. Ausbeute: 195 g (38,2 % d.Th.) des Diastereomeren A2. Das Diastereomere B2 wurde nicht rein isoliert, jedoch beim Spülen der Säulen für eine eventuelle spätere Verwendung als Rohprodukt zurückgewonnen.

#### 55 b) Herstellung der enantiomerenreinen Natriumsalze (Bsp.1/2)

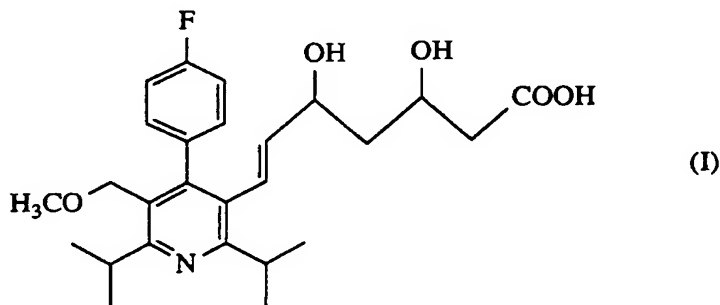
195 g (0,34 Mol) des diastereomerenreinen Amids A2 werden in 1 l Ethanol p.A. gelöst und nach Zugabe von 1,2 l 1 n Natronlauge wird über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird die überstehende Lösung abdekantiert und der ölige Rückstand 3 mal mit je 50 ml Ethanol p.A.

verrührt. Die Lösungen werden vereinigt und eingeeengt. Der Rückstand wird in 500 ml Wasser und 500 ml Methylenchlorid aufgenommen und die Lösung mit 1 n Salzsäure auf pH 3,5 eingestellt. Dann wird die organische Phase abgetrennt und die wäßrige Phase 3 mal mit je 400 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) und eingeeengt. Der Rückstand wird in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst und die Lösung mit 500 ml Wasser verdünnt. Dann wird mit 1 n Natronlauge auf pH 7,5 gestellt, das Tetrahydrofuran am Rotationsverdampferabgezogen und die zurückbleibende wäßrige Lösung lyophilisiert.

Man erhält 142 g rohes Lyophilisat welches zur Entsalzung in 27 Portionen à 5 g und 2 Portionen à 3,5 g über eine RP 18 Säule (Länge 40 cm,  $\varnothing$  3 cm, Kieselgel RP 18,30  $\mu$ , Laufmittel Acetonitril/Wasser 30/70) weiter gereinigt und entsalzt wird. Alle Produktfraktionen werden vereinigt, das Acetonitril am Rotationsverdampfer abgezogen und der wäßrige Rückstand lyophilisiert. Ausbeute: 102 g (62,5 % d.Th.) des (+)-enantiomeren Natriumsalzes (Bsp.1).

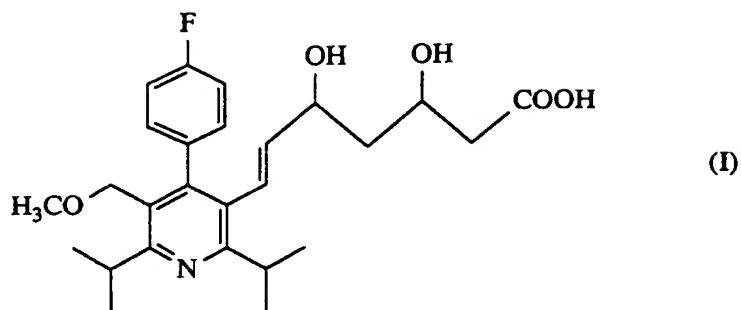
### Patentansprüche

1. Substituierte Pyridyl-dihydroxy-heptensäure der Formel



und deren Salze, gegebenenfalls in einer isomeren Form.

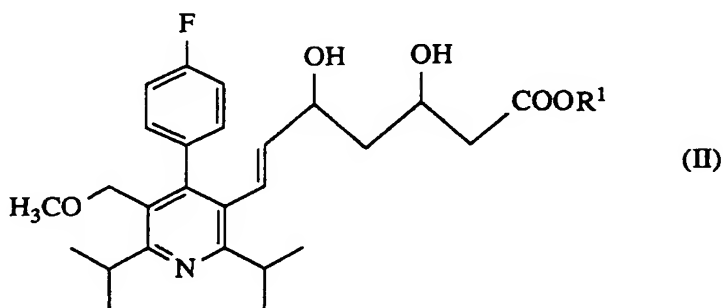
2. Substituierte Pyridyl-dihydroxy-heptensäure der Formel (I) nach Anspruch 1 und deren Salze in der Erythro-Konfiguration.
3. (+)-Enantiomere der substituierten Pyridyl-dihydroxy-heptensäure der Formel (I) nach Anspruch 1 und deren Salze.
4. (+)-Enantiomere substituierte Pyridyl-dihydroxy-heptensäure der Formel (I) nach Anspruch 1 und deren Salze in der Erythro-Konfiguration.
5. Natrium-, Kalium-, Magnesium- und Ammoniumsalze der substituierten Pyridyl-dihydroxy-heptensäure der Formel (I) nach Anspruch 1, gegebenenfalls in einer isomeren Form.
6. 3R,5S-(+)-Natrium-erythro-(E)-7-[4-(4-fluorphenyl)-2,6-diisopropyl-5-methoxymethyl-pyrid-3-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat.
7. Substituierte Pyridyl-dihydroxy-heptensäuren nach den Ansprüchen 1 bis 6 zur Behandlung von Krankheiten.
8. Verfahren zur Herstellung von substituierte Pyridyl-dihydroxy-heptensäure der Formel



15 und deren Salze, gegebenenfalls in einer isomeren Form,

dadurch gekennzeichnet, daß man

[A] im Fall der racemischen Produkte die entsprechenden racemischen Ester der Formel (II)



35 in welcher

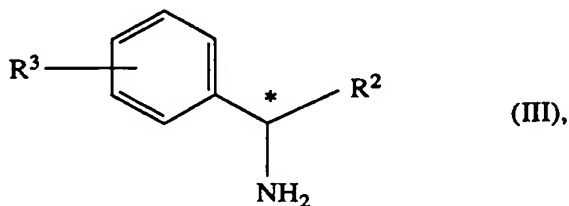
R¹ - für C₁-C₄-Alkyl oder Benzyl steht,

hydrolysiert, oder

[B] im Fall der stereoisomeren einheitlichen Produkte

zunächst die racemischen Ester der Formel (II)

mitdem (+)- oder (-)-enantiomeren Amin der Formel (III)



in welcher

R² - für gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes C₁-C₄-Alkyl steht, und

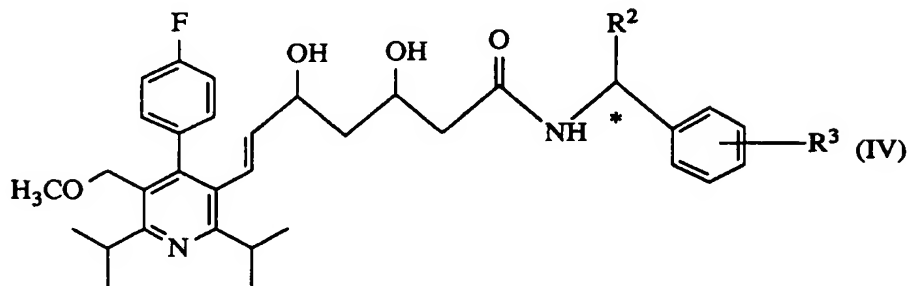
R<sup>3</sup> - für Wasserstoff, Halogen, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy steht,

in die entsprechenden diastereomeren Amide der Formel (IV)

5

10

15



überführt, die diastereomeren Amide durch Chromatographie oder Kristallisation in die einzelnen Diastereomeren trennt,

20

und anschließend die reinen diastereomeren Amide zu den enantiomerenreinen Produkten hydrolysiert.

9. Arzneimittel enthaltend substituierte Pyridyl-dihydroxy-heptensäuren nach den Ansprüchen 1 bis 6.

25

10. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man die substituierte Pyridyl-dihydroxy-heptensäure nach den Ansprüchen 1 bis 6 gegebenenfalls mit Hilfe von üblichen Hilfsstoffen in eine geeignete Applikationsform überführt.

11. Verwendung der substituierten Pyridyl-dihydroxy-heptensäuren nach den Ansprüchen 1 bis 6 zur Herstellung von Arzneimitteln.

30

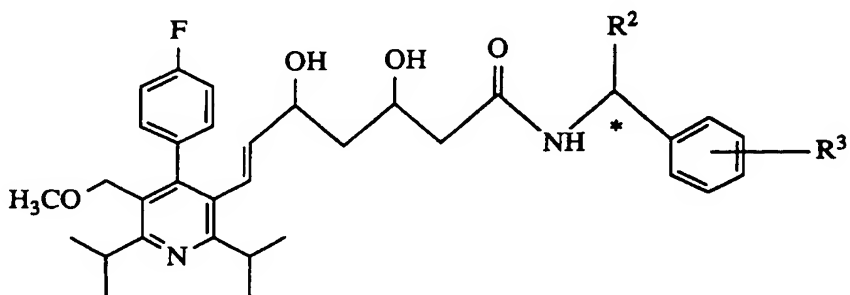
12. Verwendung der substituierten Pyridyl-dihydroxy-heptensäuren nach den Ansprüchen 1 bis 6 zur Bekämpfung von Krankheiten.

35

13. Diastereomere Amide der Formel

40

45



50

in welcher R<sup>2</sup> - für gegebenenfalls durch Hydroxy substituiertes C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl steht,

und

55 R<sup>3</sup> für Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Halogen oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkoxy steht.



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT Nummer der Anmeldung

der nach Regel 45 des Europäischen Patent-  
übereinkommens für das weitere Verfahren als  
europäischer Recherchenbericht gilt

EP 91 12 0745

| EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE   |   |  |  |
|--|---|--|--|
| Kategorie  | Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile            | Betrifft Anspruch  | KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5) |
| X,D  | EP-A-0 325 130 (BAYER AG)<br>* Ansprüche 1-3,10-13; Beispiele 61,161<br>*                     | 1,9-11   | C 07 D 213/55<br>A 61 K 31/44            |
| A  | EP-A-0 356 788 (E.R. SQUIBB & SONS, INC.)<br>* Beispiele 1-3,43,45,50,51; Ansprüche 1,13,14 * | 1-11   |  |
| A,D  | EP-A-0 307 342 (HOECHST AG)<br>* Das ganze Dokument *   | 1,9-11   |  |
| A,D  | EP-A-0 306 929 (WARNER-LAMBERT CO.)<br>* Ansprüche 1,9-11 *                                   | 1-11   |  |
|  |   |  | RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.5)    |
|  |   |  | C 07 D<br>A 61 K                         |
| UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE   |   |  |  |
| <p>Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen Patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen.</p> <p>Vollständig recherchierte Patentansprüche:<br/>Unvollständig recherchierte Patentansprüche:<br/>Nicht recherchierte Patentansprüche:<br/>Grund für die Beschränkung der Recherche:</p> <p>Bemerkung: Obwohl der Anspruch 12 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers (Diagnostizierverfahren, das am menschlichen/tierischen Körper vorgenommen wird,) bezieht (Art. 52(4) EPU), wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung</p> |   |  |  |
| Recherchenort<br>DEN HAAG  |   | Abschlußdatum der Recherche<br>18-03-1992  | Prüfer<br>BOSMA P.                       |
| KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN   |   | T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze<br>E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist<br>D : in der Anmeldung angeführtes Dokument<br>L : aus andern Gründen angeführtes Dokument<br>.....<br>& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument |  |
| X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet<br>Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie<br>A : technologischer Hintergrund<br>O : mündliche Offenbarung<br>P : Zwischenliteratur   |   |  |  |